

⑨日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭53-6416

⑤Int. Cl.²
A 61 K 9/00

識別記号

⑥日本分類
30 C 4

庁内整理番号
7057-44

③公開 昭和53年(1978)1月20日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

④5-フルオロウラシル包接化合物

東京都文京区西片二丁目13番16号

①特 願 昭51-78292

⑦出 願 人 有限会社エム・エス・シー

②出 願 昭51(1976)7月1日

東京都文京区西片二丁目13番16号

⑧発 明 者 宮尾興平

号

明 細 書

1. 発明の名称 5-フルオロウラシル包接化合物

2. 特許請求の範囲

5-フルオロウラシルをサイクロデキストリンに包接させた5-フルオロウラシル包接化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、5-フルオロウラシル包接化合物に関する。

5-フルオロウラシル(以下5-FUとする)は、1956年にアール・ダシンスキーらにより合成されたピリミジン拮抗性抗悪性腫瘍剤である。以前には、注射剤、軟こう剤として消化器がん、乳がん、皮膚がんなどに使用されてきた。最近ドライシロップなどの経口剤として使用されるようになり、静脈内投与に劣らぬ効果が得られ、消化器がんあるいは乳がんの有効であることが確認されている。

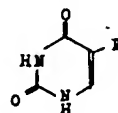
5-FUを経口的に投与すると、胃腸管に障害

をもたらす。食思不振、悪心嘔吐などの副作用が生ずる。これは、5-FUが胃腸管壁に接触したときに5-FUそのものが作用して生ずるものと考えられる。

5-FUのもつこのような欠点を除き、しかもそのバイオアベイラビリティを高めることができれば、5-FUの経口投与による治癒は、より安全且有効に行なわれることになる。本発明者は、この目的を達成するため研究を行ない、5-FUをサイクロデキストリンに包接させれば、優れた結果が得られることが分つた。

すなわち、本発明は5-FUをサイクロデキストリンに包接させた5-FU包接化合物に関する。

5-FUは、式



で示され、分子量130.08、融点約282℃(分解)の白色の結晶または結晶性の粉末であつて、

無臭で味は苦い。その溶解性は、水にやや溶け難く、メタノール、エタノールまたはアセトンに溶け難く、エーテル、クロロホルムまたはベンゼンにはほとんど溶けない。

本発明に用いられるサイクロデキストリンは、でん粉或いはデキストリンに或る種のアミラーゼを作用させて得られる環状デキストリンであり、その特徴とする所はドーナツ状の分子構造を有し、その内部に直径 $6 \sim 10 \text{ \AA}$ の空洞を有することである。

サイクロデキストリンには、 α -グルコースの結成単位の数により、 α 型、 β 型および γ 型の3種が存在するが、本発明ではこれら3種の中何れを用いてもよい。 β -サイクロデキストリンについて説明すると、白色の結晶性粉末であつて、分子式 $(C_6H_{10}O_5)_7$ で示され、分子量1135、融点 $300 \sim 305^\circ\text{C}$ (分解)である。また、 β -サイクロデキストリンの急性毒性は、経口でマウスでは $>125 \text{ g/kg}$ 、ラットでは $>120 \text{ g/kg}$ である。ラットにおける慢性毒性

- 3 -

包接化が終了したペーストをそのままスプレードライ方式で乾燥する。この際、混練の終わったペーストに、乳糖、デキストリン、OMG、アラビアガム、トラガントガム等を加え、さらに加水、乳化してスプレードライ方式で乾燥してもよい。

得られた粉末は、 γ -PD特有の苦味がほとんど消失しているが、それを温湯に投入することにより苦味が再現されることによつて、粉末に γ -PDが包接されていることは明らかである。

本発明の包接化合物を経口投与する際の単位投与形態は $25 \sim 100 \text{ mg/g}$ の粉末であつて、そのまままたはカプセルに封入したりなどして用いる。用法として、年令、症状に応じて例えば1日量を γ -PDとして $100 \sim 300 \text{ mg}$ を1～3回に分けて連日経口投与する。

本発明の包接化合物は、 γ -PDの水溶性を損うことなく、消化器からの吸収が良好であり、吸収された後の血中濃度の持続が長い。また、 γ -PDそのものを投与した場合に比べて、胃腸

特開昭53-6416(2)

は、6箇月間にわたる毎日 1.6 g/kg の経口投与でも血液および臨床生化学的および病理組織学的所見には変化が認められない。従つて、サイクロデキストリンは、天然に存在する可食物質であり、またこれらの急性及び慢性の毒性の試験から、 β -サイクロデキストリンは極めて安全性の高い物質と考えられる。

本発明は、このデキストリンに γ -PDを包接させた化合物に関する。 γ -PDとサイクロデキストリンとの包接には、種々のやり方があるが、例えば混練法があげられる。混練法を行なうにあつては、サイクロデキストリンに水(サイクロデキストリンに対して約 $0.1 \sim 6$ 重量倍)を加えて、ペースト状にする。次に、サイクロデキストリンに対して実質的に等モル量の γ -PDを加えて十分に混練する。混練する時間は、約 $1 \sim 12$ 時間、好ましくは $1 \sim 3$ 時間であり、混練する温度は任意で良いが、室温で十分である。混練する装置は、攪拌機、ボールミル、ディスパーミル、乳化機などで十分に可能である。

- 4 -

に与える刺激が弱く、食思不振、悪心嘔吐などの副作用が全く見られない。

実施例 1

β -サイクロデキストリン 100 g をニーダーに入れ、精製水 300 ml を加えて5分間攪拌した後、 γ -PD 12 g を加えて3時間練合させた。練合させ終了後、得られた包接化合物を 50°C 以下で24時間乾燥した。得られた包接化合物は、ほとんど苦味がない。

γ -PDとして 100 mg を含有する包接化合物を1単位投与形態とする。1日投与量を 300 mg (γ -PDとして)とし、3回に分割して投与する。毎日連続して6箇月投与しても、食思不振、悪心嘔吐、下痢、腹痛などの消化器障害は全く見られなかつた。

特許出願人 有限会社 エム・エス・シー

- 5 -

- 6 -

手 続 補 正 書

昭和 52 年 10 月 1 日

特許庁長官・審判長殿

1. 事件の表示 昭和 51 年 特 許 願 第 78292 号
 2. 発明の名称 5-フルオロウラシル包接化合物

3. 補正する者

事件との関係 特許出願人

名称 有限会社 エム・エス・シー

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田駿河台1の6、主婦の友

氏 名 (6271) 専 優 美

(ほか 名)

5. 補正命令の日付

昭和 年 月 日 (自発)

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄及び図面の簡単な説明の欄並びに図面

D T A は、スタンダードサンプルに $\alpha - A\beta_2O_3$ を用い、感度 $\pm 100 \text{ mV}$ 、加熱速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ 、チャート速度 $5 \text{ mm}/\text{分}$ で行つた。

表 1

試 料	融 点 ($^\circ\text{C}$)		昇 華 性
	開放下	封管内	
5 - F U	284~285	283	あり(注)
β - C D	287~291 (分解)	287~291 (分解)	なし
包接化合物 (等モル比)	284 (分解)	284 (分解)	なし
混 合 物 (等モル比)	282~284 (分解)	282 (分解)	あり

(注) 昇華性ありは、 180°C よりわずかに昇華し、 200°C より明確に昇華する。

- 2) 5 - F U 単独と包接化合物を、ともに 5 - F U として $50 \text{ mg}/\text{kg}$ をラット (一群 8 匹) に経口投与し、その血中濃度を経時的に測定した結果を図 3 に示す。包

(3)

7. 補正の内容

- (1) 明細書第 5 頁第 7 行の「得られた粉末は、5 - F U」を

「得られた粉末は、 200°C に加熱しても

5 - F U の昇華が見られず、且又 5 - F U」と補正する。

- (2) 同第 6 頁第 2 行の「副作用が全く見られない。」を「副作用の軽減が予想される。」と補正する。

- (3) 同第 6 頁第 10 ~ 15 行の

「5 - F U として……見られなかつた。」を削除し、代りに下記の文を挿入する。

「1) 本発明包接化合物、 β - サイクロデキストリン (β - C D と記す) と 5 - F U の等モル比混合物および単成分単位のそれぞれの融点を表 1 に示す。又、包接化合物および混合物の示差熱分析 (D T A) チャートを第 1 図および第 2 図に示す。

表 1 および図から明らかなように包接化合物と混合物では熱的物性が異なる。

(2)

接化合物では、最高血中レベルは低いが持続性が見られた。

- 3) 包接化合物および 5 - F U 単独の径口による抗腫瘍性を比較した。すなわち、マウスの皮下に S - 180 の細胞を 10^5 個皮下に移植し、接種後 1 日目より 1 日 1 回 7 日間薬物を径口的に投与し、その抗腫瘍性を延命率および腫瘍の縮少率を指標として比較した。その結果を表 2 にまとめた。表 2 より明らかな如く、包接化合物は 5 - F U より有意な抗腫瘍性を示した。

(4)

表 2 5-FUと5-FU・ β -CD包接化合物の
8-180 (solid) に対する抗腫瘍性の比較

		全投与量 (mg)	日数						
			7	12	17	21	25	30	
5-FU	腫瘍の 大きさ (mm ³)	Control	72	255	403	529	775	924	
		500	3						
		250	15	46	189	361	506	658	
		125	50	191	425	561	594	792	
		62.5	57	247	435	542	650	780	
	T/C%	Control	100	100	100	100	100	100	
		500	4						
		250	21	18	47	68	65	71	
		125	69	75	105	106	77	86	
		62.5	79	97	108	102	84	84	
	阻止率 %	Control	0	0	0	0	0	0	
		500	96			3			
		250	79	82	53	32	35	29	
		125	31	25			23	14	
		62.5	21	3			16	16	
包接化合物	腫瘍の 大きさ (mm ³)	(5-FUとして)							
		Control	72	255	403	529	775	924	
		500	11	14	19	46	95	218	
		250	51	119	188	277	334	414	

(5)

(4) 第1図をいし第3図を提出する。

特開昭53-6416(4)

包接化合物	T/C%	125	66	253	419	561	715	720
		62.5	33	280	373	484	525	638
		Control	100	100	100	100	100	100
		500	15	5	5	9	12	24
		250	71	47	47	52	43	45
	阻止率 %	125	92	99	104	106	92	78
		62.5	46	110	93	91	68	69
		Control	0	0	0	0	0	0
		500	85	95	95	94	88	76
		250	29	53	53	48	57	55
		125	8	1	-	-	8	22
		62.5	54	-	7	9	32	31

4 図面の簡単な説明

第1図は本発明包接化合物の示差熱分析のチャート、

第2図は5-FU/ β -DC混合物の示差熱分析のチャート、

第3図は投与後の時間と血中濃度との関係を示すグラフである。

(6)

(7)

図 1

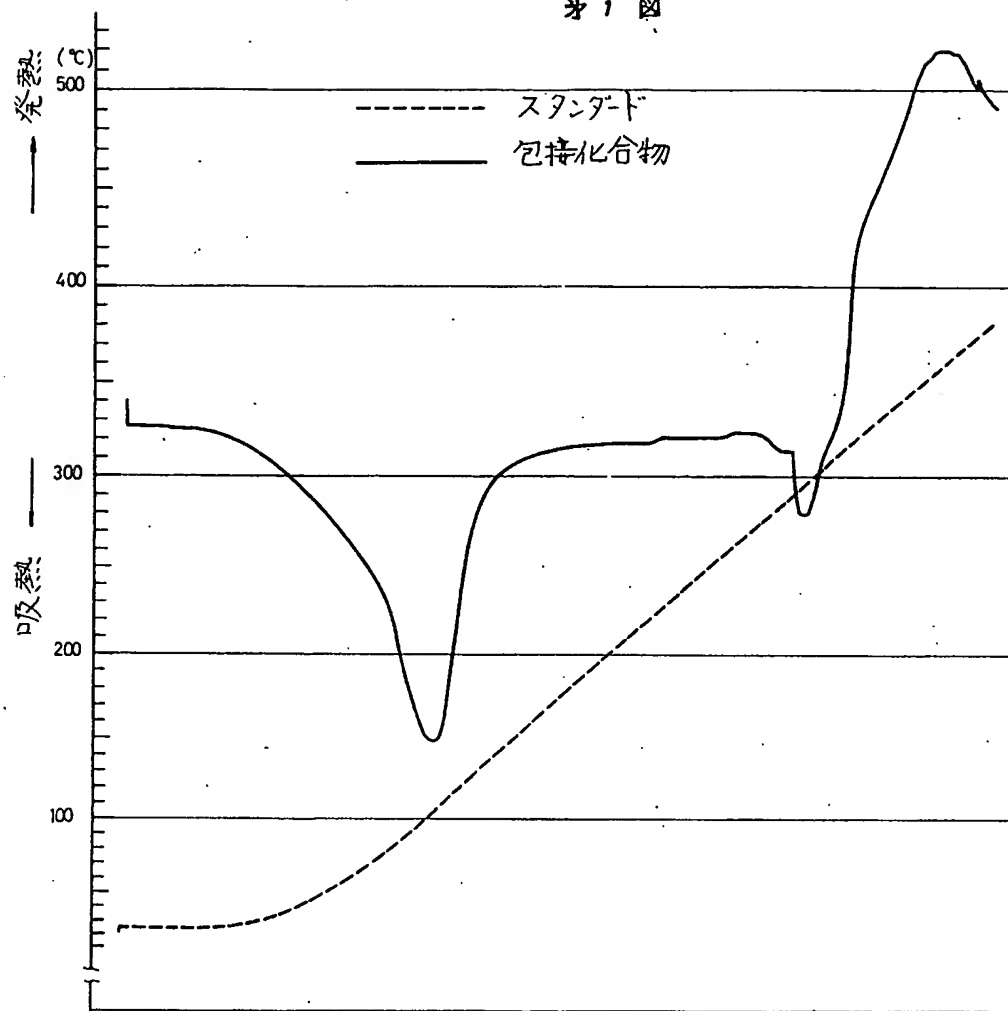


図 2

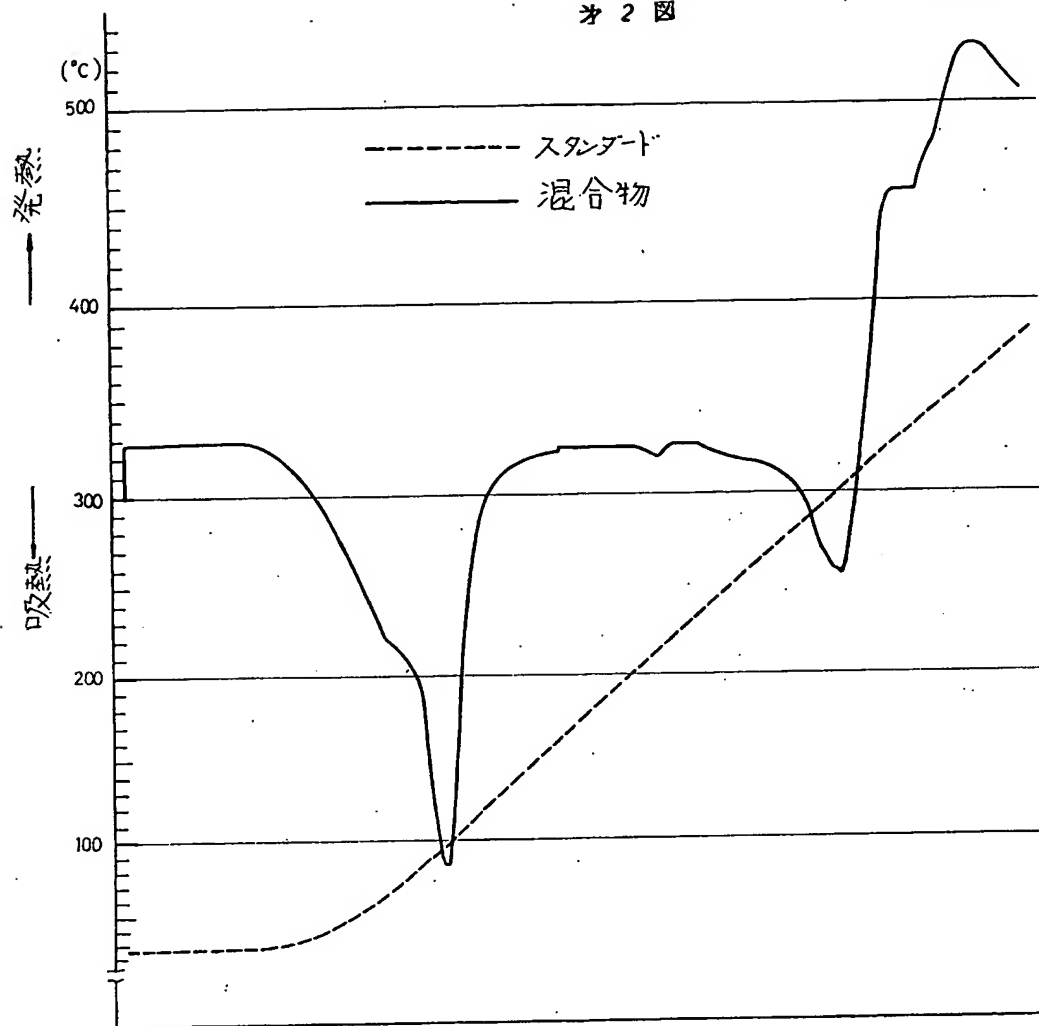


図 3

